临床病理研究 文章编号:0253-3626(2010)12-1924-03

精神分裂症大脑额叶神经病理学研究

宋安林[1],李永国[1],朱晓燕[2],李剑波[1]

(1.重庆医科大学基础医学院法医学教研室,重庆 400016;2.怀化医学高等专科学校临床医学系,怀化 418000)

【摘 要】目的:寻找精神分裂症(Schizophrenia)大脑额叶存在的病理改变,探索精神分裂症的病因和发病机制。方法:对精神分裂症组及对照组大脑额叶取材、制片,进行显微镜观察和体视学研究,寻找其客观病理改变。结果:精神分裂症大脑额叶锥体细胞大量核固缩(外锥体细胞层为主),神经细胞变性坏死,胶质细胞增生,卫星现象和嗜神经现象较对照组显著增加(内椎体细胞层和多形层为主),同时伴微血管充血、密度增大和大量淀粉样小体形成。结论:精神分裂症的发病可能与大脑额叶退行性病理改变密切相关。

【关键词】精神分裂症;发病机制;神经病理;体视学

【中国图书分类法分类号】R749.3 【文献标识码】A 【收稿日期】2010-05-21

Neuropathological study of frontal lobe of schizophrenia patients

SONG An-lin, et al

(*Departmentof Forensic Medicine, College of Basic Medicine, Chongqing Medical University*)

【Abstract】*Objective*: To study pathological changes and the etiology existing in frontal lobes of schizophrenia group. *Methods*: Frontal lobes of schizophrenia and normal control group were harvested and made into paraffin sections, and microscopic and stereological methods were used to study pathological changes existing in frontal lobes. *Results*: In schizophrenic group, a large number of pyramidal cells condensed; nerve cells degenerated and necrosed; glial cells proliferated; a large number of amyloid corpuscles formed, and satellitosis and neuronophagia significantly increased compared with the control group. *Conclusion*: The pathological changes in frontal lobe may be closely related with schizophrenia.

【Key words】Schizophrenia; Pathogenesis; Neuropathology; Stereology

精神分裂症(Schizophrenia)是一种病因未明的疾病。其发病率高,影响将近世界 1%的人口[1]。但其病因未明,发病机制亦不清楚,缺乏客观的实验室诊断指标,给临床诊断和法医鉴定工作带来一定困难。影像学研究发现精神分裂症患者大脑皮层额叶存在异常,但额叶具体的病理改变尚不清楚,额叶结构异常与精神分裂症的关系亦不明确。由于精神分裂症人体脑组织难得,故罕有病理研究的报道,国外有零星个案研究,其结果差异很大[2-4]。本实验组通过尸体解剖收集了临床 CCMD-3[Chinese classification and diagnostic criteria of mental disorders(3rd edition)]标准诊断为精神分裂症的脑组织标本 13 例(其中男性 7 例,女性 6 例)。对精神分裂症大脑额叶进行神经病理学和体视学研究,寻找其客观病理改变,探索精神分裂症病因和发病机制。

1 材料与方法

1.1 实验材料

精神分裂症组:重庆医科大学法医教研室 2000 ~ 2009 年重庆地区按 CCMD-3 标准诊断为精神分裂症患者尸体解剖的完整脑组织标本及患者病历资料、解剖资料等档案材料。其中男性 7 例,女性 6 例;死亡年龄最小的 19 岁,最大的 61 岁;19 ~ 30 岁 3 例,31 ~ 40 岁 4 例,41 ~ 50 岁 4 例,51 ~ 61 岁 2 例;病程 1 ~ 9 年。病历资料及临床调查均无中枢神经系统疾病及脑部外伤史。死亡原因统计:心血管系统疾病(冠心病、心肌炎、扩张型心肌病)6 例;肺部感染、肠道感染伴多器官功能障碍综合征的 2 例;药物治疗不良反应死亡 3 例;胸腹部外伤后失血死亡 1 例;不明原因死亡 1 例。对照组:重庆医科大学法医教研室 2000 ~ 2009 年重庆地区 14 例无精神病、神经系统疾病、脑部疾病及脑部外伤史,因车祸、急性心肌梗死或急性肺栓塞死亡的人完整脑组织标本,其中男性 7 例,女性 7 例;年龄 20 ~ 30 岁 3 例,31 ~ 40 岁 4 例,41 ~ 50 岁 4 例,51 ~ 60 岁 3 例。本实验研究对象:精神分裂症组和对照组均为符合纳入条件的成年人脑组织;干预因素为是否罹患精神分裂症,研究指标为额叶存在的生前病理改变。

1.2 主要仪器和试剂

LeicaRM2135 型石蜡切片机(德国),BX51 型光学显微镜(OLYMPUS 日本),GOODJJ.BMP 型医学图像分析管理系统(北京航空航天大学),苏木素、伊红购自上海试剂三厂,甘氨酸、硝酸银购自重庆川东化工有限公司化学试剂厂。

作者介绍:宋安林(1983-),男,硕士,研究方向:法医病理学。

通讯作者:李剑波,男,教授,E-mail:Ljb2032008@163.com。

1.3 实验方法

1.3.1 肉眼观察 对比观察精神分裂组及对照组脑组织各部位。

1.3.2 取材 取出脑组织，根据其结构和功能分区，在脑组织额叶（额前叶、额上回、额中回、额下回、中央前回）5 个部位双侧对称取材。

1.3.3 制片 脱水、透明、浸蜡由全自动封闭式组织脱水机完成，BMJ-Ⅲ型石蜡包埋机包埋（脑组织双侧对称部位取材合并包埋于 1 个蜡块，左侧方形，右侧梯形，以示区分）。LeicaRM2135 型石蜡切片机切片。每个石蜡块切片 2 张，分别用于 HE 染色和嗜银染色（各 1 张），总计每个脑组织切片 10 张。

1.3.4 染色 HE 染色：切片常规脱蜡至水，苏木精染色，伊红染色，脱水，透明，封片。甘氨银浸镀法染色：切片脱蜡至水，酸性甲醛液 5~10 min，水洗，甘氨酸银溶液染色 15~30 min，还原，水洗，脱水、透明、封片。

1.3.5 显微镜观察 精神分裂症组和对照组脑组织切片进行对比观察，重点观察脑组织各部位结构、神经细胞、细胞核、细胞质、神经纤维等是否存在病理改变或异常。

1.3.6 体视学分析 用 CCD 采图仪于光学显微镜 × 400 倍镜下采图；每张切片观察区域内随机选取连续不重复的 8 个视野采图。采图面积 =49.11 cm × 36.69 cm。GOODJJ.BMP 医学图像分析系统进行分析：面密度（Surface density）= 目标面积（Aa）/ 统计场面积（S）；阳性率（Positive ratio）= 阳性目标个数（Pa）/ 统计场目标总数（P）；（注：阳性率计数时，凡是与图片边界相交的神经细胞均被排除在外不被计数）。

1.4 统计学分析

应用 SPSS 13.0 软件包进行统计分析。精神分裂症组和对照组一般资料的均衡性检验：年龄用 F 检验，性别用 χ^2 检验。体视学分析数据先进行方差齐性检验，如方差齐，采用完全随机设计的单因素的 t 检验；如方差不齐，采用 Wilcoxon 秩和检验。统计结果均采用均数 ± 标准差（$\bar{x} \pm s$）形式表示。所有统计结果以 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 均衡性检验结果（见表 1）

均衡性检验表明：年龄、性别在精神分裂症组和对照组无统计学差异（$P>0.05$），2 组资料具有可比性。

2.2 肉眼观察结果

精神分裂症脑组织额叶、枕叶较对照组明显萎缩，脑回变窄，脑沟变深（图 1、2）。

2.3 显微镜观察结果

所有 13 例精神分裂症大脑额叶，其中 11 例存在神经细胞核固缩增多，9 例存在卫星现象、嗜神经现象增多，胶质细胞增生，和淀粉样小体形成；10 例微血管数较对照组明显增多。具体表现为：精神分裂症额叶锥体细胞大量核固缩（外锥体细胞层为主），胞浆嗜伊红性增强，胞膜与周围分界清楚（图 3、4）；神经细胞变性坏死（可见影子细胞），卫星现象和嗜神经现象较对照组明显增多（内锥体细胞层和多形层为主）（图 5、6），伴胶质细胞增生（以少突胶质细胞和小胶质细胞为主），胶质结节形成。精神分裂症额叶皮质微血管扩张充血，密度较对照组显著增加；微血管周围神经细胞肿胀，尼氏体边集、消失，神经细胞周围间隙增大（图 7、8）；并伴有大量淀粉样小体形成（图 9、10）。甘氨银浸镀法染色切片精神分裂症组及对照组神经纤维均未见明显异常。

表 1 精神分裂症组和对照组一般资料的均衡性检验

	性别		年龄（岁）（$\bar{x} \pm s$）
	男	女	
精神分裂症组	7	6	38.92 ± 12.00
对照组	7	7	40.14 ± 11.65
统计量	χ^2=0.040		F=0.072
P 值	$P>0.05$		$P>0.05$



图 1 对照组脑组织（男性）

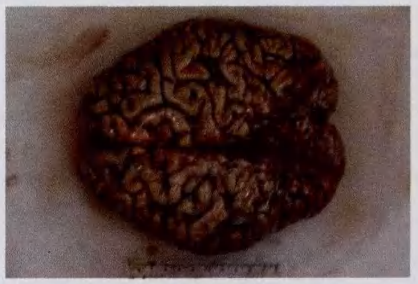


图 2 精神分裂症脑组织（男性）

2.4 体视学分析结果

2.4.1 精神分裂症组和对照组额叶神经细胞核固缩体视学分析结果 见表 2。

2.4.2 精神分裂症组和对照组额叶神经细胞卫星现象体视学分析结果 见表 3。

2.4.3 精神分裂症组和对照组额叶神经细胞嗜神经现象体视学分析结果 见表 4。

2.4.4 精神分裂症组和对照组额叶微血管面密度体视学分析结果 见表 5。

2.4.5 精神分裂症组和对照组额叶淀粉样小体面密度体视学分析结果 见表 6。

3 讨 论

脑组织是精神分裂症发病的基础，其病理改变可能是引起各种精神症状的根本原因。额叶属新皮质，在灵长类特别

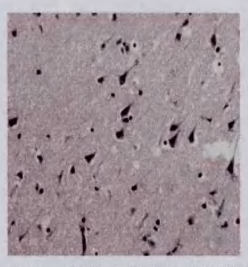


图 3 精神分裂症额叶外锥体细胞层核固缩(HE×400)

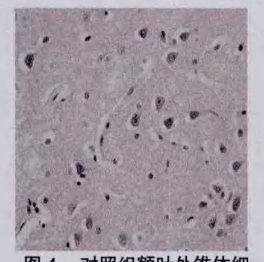


图 4 对照组额叶外锥体细胞层(HE×400)

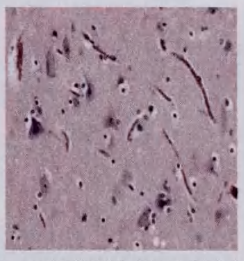


图 5 精神分裂症额叶内锥体细胞层卫星现象、嗜神经现象(HE×400)

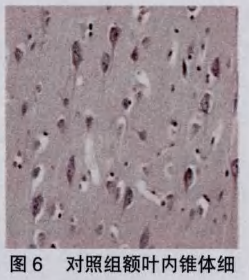


图 6 对照组额叶内锥体细胞层(HE×400)

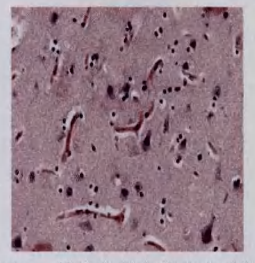


图 7 精神分裂症额叶皮质微血管充血,密度增加(HE×400)

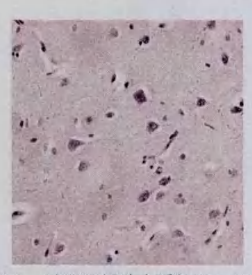


图 8 对照组额叶皮质(HE×400)

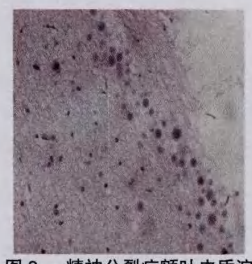


图 9 精神分裂症额叶皮质淀粉样小体(HE×400)

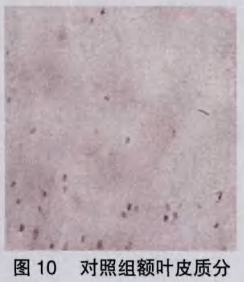


图 10 对照组额叶皮质分子层(HE×400)

表 2 额叶外锥体细胞层核固缩神经细胞阳性率($\bar{x}\pm s$)(%)

部位	对照组	精神分裂症组
额前叶	3.28±0.74	62.37±8.51*
额上回	2.80±0.62	58.10±9.90*
额中回	3.04±0.55	50.32±8.17*
额下回	3.51±0.69	47.41±9.15*
中央前回	3.66±0.73	68.65±6.96*

注:*表示与对照组比较 $P<0.05$

表 3 额叶内锥体细胞层、多形层神经细胞卫星现象阳性率($\bar{x}\pm s$)(%)

部位	对照组	精神分裂症组
额前叶	13.64±3.02	28.35±4.93*
额上回	11.72±2.08	22.02±4.58*
额中回	14.33±2.57	20.77±3.81*
额下回	16.05±2.84	18.51±4.09*
中央前回	17.31±3.37	30.54±5.35*

注:*表示与对照组比较 $P<0.05$

表 4 额叶内锥体细胞层、多形层神经细胞嗜神经现象阳性率($\bar{x}\pm s$)(%)

部位	对照组	精神分裂症组
额前叶	9.03±2.24	21.07±4.62*
额上回	9.47±2.18	23.62±5.56*
额中回	8.51±1.95	17.58±4.12*
额下回	9.37±2.23	20.06±4.97*
中央前回	8.47±2.06	18.01±4.53*

注:*表示与对照组比较 $P<0.05$

表 5 额叶皮质微血管面密度($\bar{x}\pm s$)(%)

部位	对照组	精神分裂症组
额前叶	0.55±0.03	1.19±0.06*
额上回	0.56±0.04	1.13±0.02*
额中回	0.54±0.03	1.08±0.05*
额下回	0.55±0.06	1.12±0.04*
中央前回	0.53±0.05	1.01±0.07*

注:*表示与对照组比较 $P<0.05$

表 6 额叶淀粉样小体面密度($\bar{x}\pm s$)(%)

部位	对照组	精神分裂症组
额前叶	0.00±0.00	0.32±0.07*
额上回	0.00±0.00	0.29±0.05*
额中回	0.00±0.00	0.25±0.06*
额下回	0.00±0.00	0.28±0.04*
中央前回	0.00±0.00	0.31±0.08*

注:*表示与对照组比较 $P<0.05$

是人类较发达。额叶皮质在运动、判断、预见以及决定某种情绪或感觉的过程中具有特殊作用[5]。其中额前叶与顶叶、枕叶、颞叶有广泛的往返纤维联系,能够储存感觉经验,并且通过于背丘脑内背侧核的交互联系,对目前的处境决定情感反应,并与行为控制和远期预见有关[5]。此区受损可产生精神障碍,主要表现为情感减退、智力低下、判断力差,近期记忆丧失,人格衰退,不知羞耻等[5]。这些表现在精神分裂患者中非常常见。最近的研究发现精神分裂症脑血流从前到后呈阶梯性改变,最严重的是额叶;并且发现额叶对功能、任务的激活水平低下[6]。

本研究发现精神分裂症组额叶萎缩及退行性病理改变,与大量影像学研究发现相吻合。Hirayasu 等[7]人利用核磁共振发现:精神分裂症患者额前叶的灰质体积较对照组明显减少,以左侧显著。与 Selemon 等[8]人的发现相同。Kasparek 等[9]人利用核磁共振发现:精神分裂症患者额前叶灰质体积减少,并且与药物治疗无关。据 Gur 等[10]人的报告,精神分裂症患者额前叶皮质体积减少,男性患者较女性患者更显著。Premkumar 等[11]人通过核磁共振研究发现精神分裂症患者额前叶

个案与短篇 文章编号:0253-3626(2010)12-1927-02

老年急性颅脑损伤 126 例救治分析

车大刚,程 波
(重庆市南川区人民医院神经外科,重庆 408400)

【中国图书分类法分类号】R651.15 【文献标识码】B 【收稿日期】2010-04-17

急性颅脑损伤是临床常见的急重症,在神经外科急诊救治中占有重要地位。老年急性颅脑损伤由于伤情复杂、预后欠佳,在诊断与处理方面有其特殊性,需要临床医生予以特别关注。我科自 2005 年 1 月~2009 年 10 月共收治老年急性颅脑损伤 126 例,现总结报道如下。

1 临床资料

1.1 一般资料

本组男 75 例,女 51 例,年龄 60~83 岁,平均 67.8 岁。致伤原因:跌伤 58 例,车祸伤 52 例,高处坠落伤 9 例,打击伤 7 例。

1.2 临床表现

入院时格拉斯哥昏迷评分(Glasgow coma scale,GCS)评分:3~8 分 22 例,9~12 分 43 例,13~15 分 61 例。有原发昏迷 46 例,伤后进行性意识障碍 21 例,中间清醒期 25 例,清醒 34 例。一侧瞳孔散大 9 例,二侧瞳孔散大 5 例。精神症状 45 例。

损伤类型:硬膜下血肿 24 例,脑内血肿 13 例,硬膜外血肿 6 例,混合性血肿 9 例,其中迟发性颅内血肿 12 例,伴有脑挫伤 23 例;脑挫裂伤或伴局灶性出血 18 例;蛛网膜下腔出血 21 例;脑干损伤和弥漫性轴索损伤各 2 例;气颅 11 例;颅骨骨折 46 例(包括颅底骨折)。本组均经 CT 证实。

作者介绍:车大刚(1958-)男,副主任医师,
研究方向:颅脑创伤。

皮质体积减少,中央前回皮质和壳核体积增大;并且病程越长,相应部位体积变化越明显,提示这些区域可能是精神分裂症的易感区,尤其额叶皮质异常,可能是精神分裂症病因之一。

由于精神分裂症人体脑组织难得,故罕有病理研究的报道;本研究主要发现精神分裂症大脑额叶萎缩,锥体细胞大量核固缩(外锥体细胞层为主),神经细胞变性坏死,胶质细胞增生,卫星现象和嗜神经现象较对照组显著增加(内椎体细胞层和多形层为主),同时伴微血管充血、面密度增加和大量淀粉样小体形成。表现为一种新旧不等的退行性病理改变,其中核固缩、神经细胞变性坏死时间较近,卫星现象和嗜神经现象增多、胶质细胞增生和淀粉样小体形成时间较远;其具体原因有待进一步研究。由于额叶与情感反应,行为控制、判断力和预见力有关,该部位病理改变可能与精神分裂症的发病密切相关。

参 考 文 献

[1] 姜佐宁.现代精神病学[M].第 2 版.北京:科学出版社, 2004.398-403.

[2] Uranova N A, Vostrikov V M, Orlovskaya D D, et al.Oligodendroglial density in the prefrontal cortex in schizophrenia and mood disorders: a study from the Stanley Neuropathology Consortium[J].Schizophr Res, 2004, 67(2-3):269-275.

[3] Highley J R, Esiri M M, McDonald B, et al. The size and fiber composition of the anterior commissure with respect to gender and schizophrenia[J].Biol Psychiatry, 1999, 45(9):1120-1127.

[4] Hof P R, Haroutunian V, Friedrich J V L, et al.Loss and altered spatial distribution of oligodendrocytes in the superior frontal gyrus in schizophrenia[J]. Biol Psychiatry, 2003, 53:1075-1085.

[5] 蒋文华,刘才栋,郑思竞,等.神经解剖学[M].上海:复旦大学出版社, 2004.312-336.

[6] 江开达,徐韬国. 精神医学新概念[M].上海:复旦大学出版社, 2004.78-80.

[7] Hirayasu Y.Prefrontal gray matter volume reduction in first episode schizophrenia[J].Cereb Cortex, 2001, 11 (4):374-381.

[8] Schindler M K. Abnormalities of thalamic volume and shape detected in fetally irradiated rhesus monkeys with high dimensional brain mapping [J]. Biological Psychiatry, 2002, 51(10):827-837.

[9] Kasparek T.Reduction of prefrontal gray matter volume in first-episode schizophrenia independent of risperidone treatment [J].European Neuropsycho- pharmacology, 2006, 16 (4):269-270.

[10] Gur R E, Cowell P E, Latshaw A, et al.Reduced dorsal and orbital prefrontal gray matter volumes in schizophrenia[J].Arch Gen Psychiatry, 2000, 57:761-768.

[11] Premkumar P.Frontal lobe volumes in schizophrenia: Effects of stage and duration of illness[J].J Psychiat Res, 2006, 40 (7):627-637.

(责任编辑:冉明会)